UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952 - N° 51

LES PORPHYRINES URINAIRES DANS LE CANCER

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 8 Juillet 1952

par

CARRICABURU Pierre-Antoine-Julien

Né le 17 Mai 1926, à Saïgon (Viet-Nam)

MEMBRES DU JURY :

MM. F. PORTES, Professeur de physique médicale . . . . . *Président.*

P. TOULANT, Professeur de clinique ophtalmologique . . . . .

R. GRANGAUD, Professeur de chimie générale pharmaceutique . . . . . } *Juges.*

C. CHECHAN, Maître de Conférences Agrégé (physique médicale) . . . . . }

L'EXPANSION - ÉDITEUR

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1952 - N° 51

LES PORPHYRINES URINAIRES DANS LE CANCER

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 8 Juillet 1952

par

CARRICABURU Pierre-Antoine-Julien

Né le 17 Mai 1926, à Saïgon (Viet-Nam)

MEMBRES DU JURY :

MM. F. PORTES, Professeur de physique médicale . . . . . *Président.*

P. TOULANT, Professeur de clinique ophtalmologique . . . .

R. GRANGAUD, Professeur de chimie générale pharmaceutique . . . . . } *Juges.*

C. CHECHAN, Maître de Conférences Agrégé (physique médicale) . . . . . }

EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE, 15, rue Saint-Benoît - PARIS VI[e]

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

Doyen	MM. SARROUY (O. ✻, ⚜, ⚷, A. ✪).
Doyens honoraires	LEBLANC (✻, ⚷, I. ✪).
	LAFFONT (C. ✻, ⚷, I. ✪, O.S.).
	LEBON (C. ✻, ⚷, I. ✪).
Assesseur	ROQUES (I. ✪).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Clinique des maladies infectieuses	BENHAMOU (C. ✻, ⚷, I. ✪).
Histologie et Embryologie	KEHL (I. ✪).
Chimie biologique et médicale	GIBERTON (✻, I. ✪).
Matière médicale	FOURMENT (✻, I. ✪, M. A.).
Clinique obstétricale et gynécologique	LAFFONT (C. ✻, ⚷, I. ✪, O.S.).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (C. ✻, ⚷, I. ✪).
Physiologie	MALMEJAC (✻, I. ✪).
Anatomie pathologique et oncologie humaine et comparée	MONTPELLIER (✻, I. ✪).
Physique médicale	PORTES (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Clinique de dermato-syphiligraphie	HADIDA (⚷, A. ✪).
Anatomie	RIBET (de) (✻, ⚷, I. ✪).
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY (O. ✻, ⚜, ⚷, A. ✪).
Clinique ophtalmologique et ophtalmologie inter-tropicale	TOULANT (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Chimie générale pharmaceutique	GRANGAUD (A. ✪).
Clinique chirurgicale	DUBOUCHER (✻, I. ✪).
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD (I. ✪).
Hygiène, Hydrologie et Climatologie	LACROIX (✻, ⚷, I. ✪).
Pathologie générale et médicale	RAYNAUD R. (✪).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚷, I. ✪).
Pharmacie chimique et toxicologie	MONNET (I. ✪).
Clinique neuro-psychiatrique	MANCEAUX (✻, ⚷).
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL (A. ✪).
Médecine légale et médecine de travail	THIODET (✻, ⚷, I. ✪).
Bactériologie	FABIANI (A. ✪).
Clinique urologique	SABADINI (⚷, I. ✪).
Botanique	ROQUES (I. ✪).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	GIRAUD (✻).
Clinique de phtisiologie	LEVI-VALENSI (✻, ⚷).
Pathologie chirurgicale	N...
Accouchement et Obstétricie sociale	HOUEL (O. ✻, ⚷, I. ✪).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT (✻, ⚷, I. ✪).	MM. ABOULKER (✻, ⚷, I. ✪).
CABANES (✻, ⚷, I. ✪).	POROT (I. ✪).
COURRIER (O. ✻, ⚷, I. ✪).	RAYNAUD M. (✻, ⚷, I. ✪).
GILLOT (I. ✪).	WEBER (I. ✪).
LEBLANC (✻, ⚷, I. ✪).	

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. JAHIER (I. ✪), Agrégé.
M. CHECHAN (I. ✪), Maître de conférences, Agrégé.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Physiologie	MM. CHARDON.
Pharmacie	COLLET.

AGREGES

Accouchement	MM. N...
Médecine	BOULARD.
	FABREGOULE.
Pédiatrie	COMBE.
Chirurgie	N...
	LIARAS (A. ✪).
	VERGOZ (✻, ⚷, A. ✪).
Anatomie	BOURGEON (⚷, A. ✪).
Histologie et Embryologie	N...
Chimie médicale	N...
Anatomie pathologique	LAFARGUE (A. ✪).
Médecine légale	MICHAUX.
Histoire naturelle pharmaceutique	N...
Oto-rhino-laryngologie	N...
Dermato-syphiligraphie	N...
Bactériologie	N...
Chimie générale pharmaceutique	N...
Neuro-psychiatrie	SUTTER (✻, ⚷).
Ophtalmologie	LARMANDE.
Odonto-stomatologie	PERI (✻, A. ✪).

AGREGE LIBRE

Physiologie	M. BATTEZ.

Je dédie cette Thèse :

A MA FEMME,

A MES PARENTS dont les sacrifices durant « the days of wrath »
m'ont permis d'achever ce travail,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542703_0089

Monsieur le Professeur F. PORTES

Professeur de Physique Médicale et Biologique

Monsieur le Professeur P. TOULANT

Professeur d'Ophtalmologie

Depuis trois ans, vous m'avez donné par votre enseignement le meilleur de vous-mêmes. Permettez-moi de vous réunir dans un même sentiment de gratitude.

Monsieur le Professeur R. GRANGAUD

Professeur de Chimie Générale Pharmaceutique

Bien qu'il se soit écoulé plusieurs années depuis que j'ai été votre élève, je garde de vos Leçons de Chimie Biologique un souvenir très précis qui m'a été d'un grand secours dans mes recherches.

Monsieur le Professeur C. CHECHAN

Professeur de Physique Médicale et Biologique

Je vous dois ma première publication. Mais je vous dois aussi et surtout votre méthode de travail, minutieuse, précise et probe qui seule m'a permis de mener à bien mes expériences ultérieures.

Monsieur le Professeur G. GROS

Sous-Directeur au Collège de France

C'est sous votre direction que j'ai fait mes premières armes en Biologie. Vous m'avez ouvert votre laboratoire et fait partager votre amour de la recherche scientifique.

Monsieur le Professeur P. FOURMENT

Professeur de Matière Médicale et de Pharmacologie
Délégué à l'Assemblée Algérienne

Vous n'avez cessé de vous intéresser à moi au cours de mes études. Veuillez considérer cette thèse comme une faible marque de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur J. MONTPELLIER

Professeur d'Anatomie Pathologique
et d'Oncologie Humaines et Comparées

Votre inlassable dévouement envers les cancéreux vous a valu l'admiration et la reconnaissance de tous. Puisse cette thèse servir la cause de ce Centre Anticancéreux que vous dirigez avec tant d'abnégation.

Monsieur le Professeur A. LARMANDE

Professeur agrégé d'Ophtalmologie

C'est grâce à vous que nous avons pu pénétrer dans le temps de cette ésotérique science qu'est la Neurologie. Vous nous avez permis de reconsidérer certains problèmes sous un angle auquel nos études nous avaient mal préparé.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

TABLE DES MATIÈRES

Introduction ..... page 17
Chapitre I : La fluorescence des urines ..... page 21
Chapitre II : L'existence de porphyrine dans les urines de cancéreux page 29
Chapitre III : La nature des porphyrines urinaires du cancéreux.. page 33
Conclusions ..... page 37

Le sage est celui qui s'étonne de tout.

André GIDE

INTRODUCTION

Le problème du cancer est un des plus complexes qui puisse se poser à l'esprit du biologiste. Dans l'état actuel de nos connaissances, le cancer est une des énigmes de la biologie, car cette mutation de la cellule cancéreuse est certainement un phénomène qui appartient en propre à la vie et non pas à telle ou telle espèce animale ou végétale. On trouve, en effet, des cancers ou des maladies ayant tous les attributs du cancer chez tous les êtres vivants. On a dit que « l'étude de la cellule néoplasique était la meilleure manière d'arriver à percer la physiologie de la cellule normale ». Cette boutade renferme, à notre avis, une vérité profonde et si nous pouvions savoir les raisons de cette anarchie soudaine, de cette « mise hors-la-loi » d'un groupe de cellules, nous ne serions peut-être pas loin de connaître le pourquoi de l'obéissance, de la discipline des cellules saines. Aussi pensons-nous que l'étude du cancer, indépendamment de sa portée humaine et sociale, peut apporter sa pierre à l'édification de cette science désintéressée et pure, un peu austère et froide pour les esprits timorés mais si pleine de grandeur sereine pour tout esprit averti.

Les porphyrines elles aussi sont un des points d'interrogation de la biologie. En effet, nous nous trouvons en présence de corps dont la constitution est remarquablement constante le long de l'évolution phylogénique des êtres vivants. On rencontre en biochimie de nombreux exemples de ces groupes homologues de substances à la physiologie très variable mais à la structure chimique presque semblable. Nous pensons là aux caroténoïdes, aux dérivés du noyau stérane, aux dérivés de l'indol, de la pyridine, etc...

« Il semble, écrit POLONOWSKI, qu'en vertu d'un principe que A. BUTENANDT qualifiait récemment « d'économie supérieure », les organes vivants construisent par une vaste synthèse un nombre restreint de systèmes de combinaisons doués d'une potentialité multiple d'activités biologiques. Celles-ci se manifesteront dans toutes leurs variétés après de légères modifications du squelette fondamental ou des groupements accessoires de la molécule initiale ». (Cité par M. FLORKIN).

Le groupe des pigments tétrapyrroliques est un de ces « systèmes de

combinaisons ». Qui plus est, comment ne pas être frappé, non pas de l'analogie, de la parenté chimique des différentes porphyrines animales ou végétales, mais de l'exacte similitude de porphyrines extraites d'organismes totalement différents. Pour n'en citer qu'un exemple, comment se fait-il qu'on puisse retirer des nodules des racines de soja une protoporphyrine qui ne se distingue en rien de la protoporphyrine humaine ? Sans vouloir reprendre la recherche absurde de la cause finale, l'esprit peut, à bon droit nous semble-t-il, méditer ce surprenant manque d'imagination de la Nature, et par une étude assidue de ce noyau porphine, essayer si peu que ce soit, d'aller plus avant dans la connaissance de ce phénomène unique, incompréhensible qu'est la vie. Cela est d'autant plus légitime que l'on connaît depuis bien longtemps les rapports des porphyrines avec différentes maladies. Nous ne nous occuperons pas des porphyrinuries aiguës ou congénitales, maladies bien particulières, mais dont, il faut bien l'avouer, nous ne connaissons que les symptômes, la pathogénie nous en étant complétement ignorée. Nous voulons parler des porphyrinuries symptômes : syndrome de LANDRY, intoxication au plomb, au sulfonal ou au trional.

Au cours de nos recherches, il nous a semblé qu'il pouvait y avoir une relation entre les paralysies — syndrome de LANDY et aussi les intoxications — donc les myatrophies, et les porphyrinuries. On pouvait donc penser que les résorptions tissulaires s'accompagnaient de porphyrinurie. De là à rechercher une porphyrinurie dans le cancer, il n'y avait qu'un pas. On a bien signalé une porphyrinurie dans le cancer du foie (H. VAN DEN BERG, A. VANOTTI) mais les rapports du foie et des porphyrines sont tellement évidents que cela n'a rien de surprenant. Ce qui est beaucoup plus intéressant, c'est la coexistence des porphyrines et du cancer. Hans AULER et Georg BANZER ont montré que la porphyrine injectée se localise dans la tumeur et plus particulièrement dans les portions nécrosées de la tumeur. Auler et Banzer écrivent :

« Des animaux ayant reçu une injection d'hématoporphyrine intramusculaire ou sous-cutanée et qui sont tués au plus tard 24 heures après l'injection, montraient la fluorescence de la porphyrine en partant de la région injectée puis le long des vaisseaux lymphatiques et des ganglions lymphatiques. Les ganglions axillaires et inguinaux de même que les métastases sur la voie de la tumeur avaient une fluorescence rouge. Les tissus environnant la tumeur avaient un taux plus élevé de porphyrine ; dans les stades ultérieurs, la capsule montrait une fluorescence particulièrement belle qui dépassait même de loin celle de la tumeur. Chez des animaux tués plus tard, les régions nécrosées avaient une fluorescence particulièrement forte. On a l'impression qu'à partir de l'endroit de l'injection, l'hématoporphyrine est mise en réserve dans la tumeur, et surtout dans les parties nécrosées ».

H. AULER et C. BANZER ayant étudié l'excrétion des porphyrines injec-

tées à l'homme sain et au cancéreux, ont remarqué que chez l'homme sain les porphyrines étaient surtout excrétées par les fèces tandis que chez les cancéreux, elles l'étaient surtout par les urines.

Enfin, si l'on en croit les articles de GREENSTEIN et de FIGGE, des chercheurs américains s'occupent aussi du problème.

D'ailleurs F. PORTES et A. GAUTHIER avaient déjà constaté la présence de ces pigments dans des tumeurs cutanées. Exposées à la lumière ultra-violette fournie par une lampe à vapeur de mercure filtrée par un écran de Wood, ces néoplasies montrent parfois la fluorescence rouge des porphyrines. On ne peut en déduire que ces pigments sont un constituant obligé des cancers ; en effet, cette fluorescence ne se voit guère que dans les tumeurs ulcérées, nécrotiques ou infectées et l'on sait que certaines bactéries fabriquent des porphyrines, en particulier B. Subtilis, B. Coli, B. Fluorescens (DERRIEN et LISBONNE). On ne peut donc déduire des recherches précitées la présence constante des porphyrines dans les tumeurs.

Ainsi, d'une part le cancer semble contenir ou emmagasiner la porphyrine, d'autre part, le cancéreux excrète dans ses urines la porphyrine qu'on lui a injectée. Il était tout naturel de chercher s'il peut excréter les porphyrines de son propre cancer.

Dans un premier chapitre nous montrerons que, contrairement à ce qu'a écrit H. M. M. RABINOWITZ, l'étude de la fluorescence de l'urine ne peut nous être d'aucun secours.

Dans le chapitre deux, nous montrerons la grande fréquence d'une porphyrinurie chez le cancéreux.

Enfin, dans le chapitre trois, nous déterminerons par chromatographie et cristallographie la nature chimique de la porphyrine excrétée.

Chapitre I

LA FLUORESCENCE DES URINES

Les porphyrines étant des corps particulièrement fluorescents, il était tout naturel d'essayer de les mettre en évidence par l'étude de la fluorescence de l'urine totale sans extraction préalable des pigments. C'est ce que nous avons d'abord fait, sur les conseils et avec la collaboration de C. Chechan. Cette étude nous avait d'autant plus attiré que H. M. Robinowitz s'était déjà occupé du problème et qu'il pensait avoir montré une nette modification de la fluorescence chez les cancéreux.

Quand on expose de l'urine à la lumière ultra-violette, on constate que cette urine émet une lumière habituellement blanc-bleuté. Malgré sa netteté cette fluorescence, connue depuis bien longtemps, ne semble pas avoir fait l'objet de recherches approfondies. Il est difficile de préciser l'origine de cette fluorescence : presque tous les composés biologiques sont fluorescents, et certains le sont tellement qu'il en faut des quantités infimes pour provoquer une fluorescence très importante. Les porphyrines, entre autres, peuvent être décelées à des concentrations extrêmement faibles. Cette propriété est d'ailleurs utilisée couramment pour le dosage de ces composés. Dans l'urine qui, en tant que produit d'épuration de l'organisme, contient un nombre énorme de constituants, il est à peu près impossible d'attribuer à chacun la part qui revient dans la production de la fluorescence totale.

D'autre part, il faut tenir compte des composés inhibant la fluorescence — on en connaît de nombreux exemples — et aussi de la formation de leuco-dérivés non fluorescents de corps normalement fluorescents (Watson). Enfin, dernier facteur agissant sur la fluorescence : l'absorption de la lumière excitatrice ou de la lumière émise : il est évident, par exemple, qu'une urine contenant un pigment fortement coloré en rouge — même non fluorescent lui-même — modifiera très sensiblement la fluorescence. D'une part la lumière excitatrice ultra-violette sera absorbée, donc la fluorescence diminuera en bloc, d'autre part la lumière émise par l'urine du fait de la fluorescence sera amputée de ses radiations de courte longueur d'onde, d'où modification de la couleur. Dernier point qui peut sembler puéril mais qui pourrait, si l'on n'y songeait, faire commettre de

lourdes erreurs : certains médicaments sont par eux-mêmes fortement fluorescents et peuvent passer sans modification dans l'urine.

Que pouvions nous attendre de cette étude ? Sur le fond de cette fluorescence normalement blanc-bleuté, les porphyrines auraient dû se manifester par leur fluorescence rouge très intense — la fluorescence aurait donc été de teinte plus rouge —, modification facilement mise en évidence au moyen d'un photomètre et de filtres colorés. Et c'est effectivement ce que pensait avoir montré H. M. Rabinowitz.

Cet auteur s'est servi d'un photomètre photo-électrique : dans un premier temps, on étalonnait l'appareil au moyen d'un bloc de verre fluorescent, un verre industriel, contenant probablement de l'uranium. Ce verre, placé sous la lampe à ultra-violet, émettait une lumière qui, après passage à travers un filtre coloré bleu ou rouge, tombait sur une cellule photo-électrique dont la force électromotrice était mesurée par un galvanomètre. L'ensemble était réglé de manière à fournir toujours la même indication, soit 50 sur l'échelle du galvanomètre. Puis on enlevait le verre étalon et on plaçait à sa place l'échantillon d'urine pris dans les urines de 24 heures. La déviation du spot du galvanomètre fournissait une mesure de la fluorescence de l'urine. Rabinowitz examina ainsi les urines d'un certain nombre de sujets.

Tout d'abord, 100 sujets normaux et 50 sujets atteints de maladie diverses. Les résultats, constants pour ce groupe, étaient : déviation pour le rouge inférieure à 2,0 ; déviation pour le bleu, variable. Le rapport bleu sur rouge était toujours supérieur à 6,0.

Pour 91 sujets atteints de tumeurs bénignes et pour 21 femmes enceintes, la déviation pour le rouge était supérieure à 2,0. La déviation pour le bleu, variable, était tout de même dans l'ensemble, supérieure à ce qu'elle était dans le cas précédent. Le rapport bleu sur rouge était dans tous les cas supérieur à 6,0.

Pour 101 cas de cancéreux, la déviation pour le rouge était augmentée, la déviation pour le bleu diminuée et le rapport bleu sur rouge inférieur à 5,0 dans tous les cas.

On observait donc une très nette action des tumeurs bénignes, des tumeurs malignes, et de la grossesse sur la fluorescence des urines. D'après Rabinowitz, les différences constatées étaient dues en réalité au foie. En effet la cirrhose du foie, l'hépatite aiguë, la toxémie et la prééclampsie donnent aux urines une fluorescence semblable à celle des urines de cancéreux.

Nous avons repris ces mesures au moyen d'une technique légèrement différente. On peut en effet adresser à Rabinowitz un certain nombre de critiques : tout d'abord, l'usage d'une cellule photo-électrique, appareil qui permet certes d'éliminer toute équation personnelle mais dont la sensibilité est très variable avec la longueur d'onde de la lumière excitatrice. Ensuite et surtout, le choix de son étalon de comparaison de fluo-

rescence : le verre employé est beaucoup trop fluorescent. La déviation du spot du galvanomètre dans le cas du verre étant de 50, la déviation dans le cas des urines de cancéreux est toujours inférieure à 2,0. Dans ces conditions, et la précision de la lecture ne pouvant certainement pas être supérieure au dixième de graduation, probablement beaucoup moins, la précision des mesures est très faible. On voit qu'on a intérêt à utiliser un étalon dont la fluorescence soit du même ordre que celle de l'urine.

Nous nous sommes donc servis d'un photomètre « Zeiss-Pulfrich ». Il s'agit là d'un appareil visuel, dans lequel on compare les éclairements fournis par les sources. Un diaphragme carré actionné par un tambour gradué, permet de modifier l'admission de la lumière. Il y a certes intervention de l'œil. Mais l'expérience montre justement que l'œil humain apprécie avec une très grande précision l'égalité d'éclairement de deux plages.

D'autre part, notre étalon était constitué par une solution de sulfate de quinine à 0,000.008 % dans de l'eau distillée acidifiée par 5 cm^3 d'acide sulfurique pour 500 cm^3 de solution. Il se trouve qu'à cette concentration la quinine a une fluorescence du même ordre que l'urine.

Un support d'aluminium construit à cette occasion permet de placer un tube à essai devant chaque diaphragme du photomètre. Une lampe à vapeur de mercure « Philips » est disposée devant les tubes soit entre les tubes et l'observateur, au-dessus du photomètre. On vérifie que si l'on place des tubes de même diamètre remplis de la solution de quinine, il faut pour obtenir l'égalité d'éclairement des plages afficher le même chiffre sur les tambours commandant les diaphragmes. Quand on intervertit les deux tubes, l'égalité doit persister. S'il en est autrement, on modifie la position des tubes et de la lampe pour avoir un réglage parfait.

Ceci fait, on effectue les mesures en plaçant dans le support de droite la solution de quinine et dans le support de gauche l'urine à étudier. On affiche 100 sur le tambour de gauche — ce qui correspond à une ouverture totale du diaphragme — et on agit sur le tambour de droite jusqu'à avoir égalité d'éclairement.

Le photomètre de Pulfrich comporte 12 filtres colorés que l'on peut interposer sur le trajet de la lumière : 9 de ceux-ci ne laissent passer qu'une bande spectrale très étroite et on peut ainsi explorer tout le spectre par bandes successives. Malheureusement leur densité optique est forcément très élevée et nous n'avons pu les utiliser dans nos recherches. Les trois autres, par contre, ont une bande passante beaucoup plus étendue donc une densité bien moins élevée et c'est de ces filtres bleu, vert et rouge que nous nous sommes servis.

On effectue les mesures sur la même urine au travers de ces trois filtres. Les lectures dans le rouge sont de l'ordre de 30 à 60, dans le vert de 10 à 30 et dans le bleu de 3 à 15. Cependant, même dans le bleu, les mesures sont suffisamment précises : plus ou moins 2 % dans le rouge, 10 %

dans le bleu. Cela tient à ce que l'appareil est très lumineux et par conséquent, même dans le bleu, la luminosité est amplement suffisante pour permettre une excellente appréciation des égalités d'éclairement.

Nous n'avons pu, pour des raisons d'organisation hospitalière, opérer sur les urines de 24 heures. Ce fait, ainsi que nous l'ont montré nos mesures, ne semble pas avoir une influence fâcheuse et nous avons toujours trouvé des résultats très cohérents. Les urines sont recueillies le matin, en général sur des sujets à jeun, par groupes de 12 à la fois. Elles sont examinées dans l'heure qui suit pour éviter toute fermentation. Les urines troubles sont filtrées. Les mesures elles-mêmes doivent se faire rapidement car la lampe à ultra-violet dégage assez de chaleur pour modifier la fluorescence du simple au double en une vingtaine de minutes. Il faut en particulier ne laisser le tube contenant la quinine que le strict minimum. On s'est donc servi de deux tubes, l'un servant à la mesure pendant que l'autre est refroidi dans un cristallisoir plein d'eau. Faute de cette précaution, nous avons dû négliger nos vingt premières mesures.

On obtient ainsi trois chiffres et l'on effectue, à la règle, le rapport rouge sur bleu, rouge sur vert et vert sur bleu. On a effectué le rapport rouge sur bleu et non bleu sur rouge comme l'avait fait Rabinowitz pour une simple raison de commodité de calcul à la règle, mais il est bien évident que cela revient au même : dans les cas où le rapport bleu sur rouge est augmenté, le rapport rouge sur bleu est diminué dans la même proportion. D'autre part, notre étalon étant différent, nous ne pouvons trouver les mêmes résultats numériques que Rabinowitz ; cela non plus n'a pas d'importance. Ce qui compte c'est la différence entre sujets normaux et cancéreux.

Nos mesures ont porté sur les cas suivants :

— 128 sujets apparemment en bonne santé générale, hospitalisés à la Clinique Ophtalmologique de la Faculté, pour des affections n'ayant très probablement aucun retentissement quant au problème qui nous occupe : trachome, cataracte, ulcère à pneumocoque, etc..., ainsi que le personnel infirmier et des étudiants en médecine.

— 20 femmes enceintes hospitalisées à la Maternité de la Faculté et sur le point d'accoucher.

— 11 femmes ayant accouché depuis moins de 15 jours, toujours à la Maternité.

— 100 cancéreux, hommes et femmes, Européens, Kabyles et Arabes, hospitalisés en majorité au Centre Anticancéreux, les autres étant à la Maternité et à la Clinique Oto-Rhino-Laryngologique de la Faculté. Nous n'avons malheureusement relevé leur diagnostic exact que dans un petit nombre de cas.

— Enfin, nous avons étudié la fluorescence de l'urine au cours du cycle génital de la femme : à cet effet, nous nous sommes adressé à une jeune femme de 23 ans, en bonne santé et nous avons quotidiennement

mesuré la fluorescence de ses urines durant cinq mois — soit cinq cycles et demi.

En valeur absolue, la fluorescence des urines de ces sujets était absolument anarchique, variant d'une manière parfaitement quelconque entre les limites indiquées plus haut, certains sujets s'écartant très fortement de ces chiffres, sans que l'on puisse imaginer une raison à ces variations. En particulier nous n'avons pas retrouvé les différences signalées par Rabinowitz dans la valeur du rouge chez les sujets normaux et chez les cancéreux. Il semble par contre que chez le même sujet et toutes choses étant égales d'ailleurs, en particulier heure et alimentation, la fluorescence ne subisse que de faibles variations, ainsi que l'ont montré les mesures au cours du cycle et de nombreuses mesures sur nous-même. Au contraire, pour le même sujet, il se produit de très fortes variations selon les moments de la journée, par exemple la fluorescence est très fortement augmentée après les repas. On ne peut donc en aucun cas considérer la valeur absolue de la fluorescence comme une constante biologique qui serait modifiée dans les troubles hépatiques.

Il en va tout autrement quand au lieu de considérer les valeurs absolues on étudie les rapports rouge sur bleu, rouge sur vert et vert sur bleu ; on a alors des valeurs remarquablement constantes. Ces valeurs sont données dans les tableaux ci-après et dans les graphiques 1, 2, et 3.

Ainsi tous les sujets examinés par nous se sont comportés de la même manière. Non seulement on ne peut se baser sur la fluorescence pour poser un diagnostic, mais encore, du point de vue physiologique, on ne peut mettre en évidence une hypothétique action du cancer sur le métabolisme des substances fluorescentes de l'urine.

On remarquera sur les courbes l'existence de deux maxima : quoique cette forme de courbe se fût de plus en plus accentuée au fur et à mesure que le nombre de cas augmentait, il nous semble qu'il ne faut pas trop en tenir compte.

Au cours du cycle, les résultats sont identiques : nous n'avons pu mettre en évidence la moindre variation semblant en rapport avec le stade folliculinique, le stade folliculinolutéinique ou les règles.

L'étude de la fluorescence urinaire ne nous paraît donc pas avoir une quelconque valeur médicale ou physiologique.

RAPPORT ROUGE SUR VERT

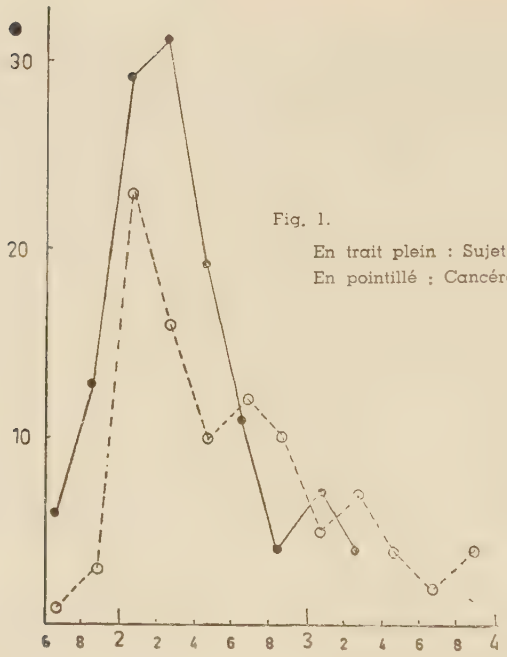


Fig. 1.
En trait plein : Sujets sains.
En pointillé : Cancéreux.

R/V	N	FE	PP	K
1,4 à 1,6	0	0	0	0
1,6 à 1,8	6	0	0	1
1,8 à 2,0	13	0	1	3
2,0 à 2,2	29	2	1	23
2,2 à 2,4	31	7	3	16
2,4 à 2,6	19	3	5	10
2,6 à 2,8	11	4	1	12
2,8 à 3,0	4	3	0	10
3,0 à 3,2	7	4	0	5
3,2 à 3,4		3	0	6
3,4 à 3,6	0	0	0	4
3,6 à 3,8	0	0	0	2
3,8 à 4,0	1	1	0	3
4,0 à 4,2	1	0	0	2
4,2 à 4,4	1	1	0	0
4,4 à 4,6	0	0	0	1
4,6 à 4,8	0	0	0	0
4,8 à 5,0	1	0	0	2

R/V : valeur du rapport rouge sur vert.
N : nombre de sujets normaux.
FE : nombre de femmes enceintes.
PP : nombre de femmes ayant accouché.
K : nombre de cancéreux.

RAPPORT ROUGE SUR BLEU

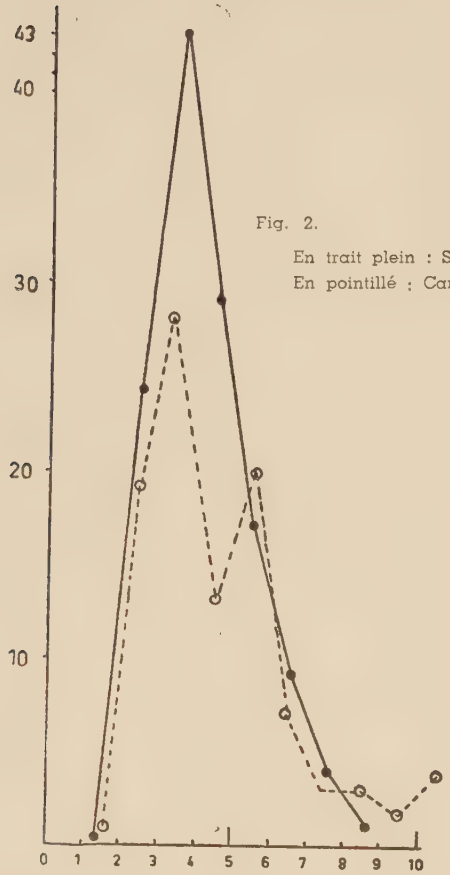


Fig. 2.

En trait plein : Sujets sains.
En pointillé : Cancéreux.

R/B	N	FE	PP	K
1 à 2	0	0	0	1
2 à 3	24	2	0	19
3 à 4	43	7	7	28
4 à 5	29		4	13
5 à 6	17		0	20
6 à 7	9	2	0	7
7 à 8	4	0	0	3
8 à 9	1	0	0	3
9 à 10	0	0	0	2
10 à 11	1	0	0	0
Plus de 11	0	0	0	4

R/B : valeur du rapport rouge sur bleu.
N : nombre de sujets normaux.
FE : nombre de femmes enceintes.
PP : nombre de femmes ayant accouché.
K : nombre de cancéreux.

RAPPORT VERT SUR BLEU

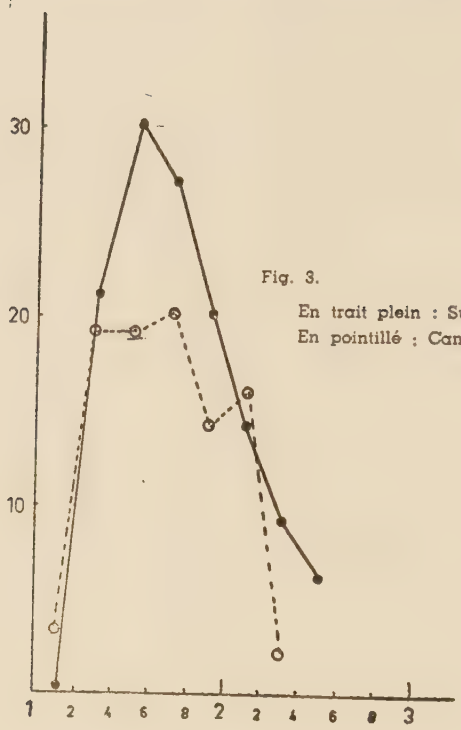


Fig. 3.

En trait plein : Sujets sains.
En pointillé : Cancéreux.

V/B	N	FE	PP	K
1,0 à 1,2	0	0	0	3
1,2 à 1,4	21	3	2	19
1,4 à 1,6	30	14	3	19
1,6 à 1,8	27	5	2	20
1,8 à 2,0	20	6	3	4
2,0 à 2,2	14	1	1	16
2,2 à 2,4	9	0	0	2
2,4 à 2,6	6	0	0	0
2,6 à 2,8	0	0	0	2
2,8 à 3,0	1	0	0	0
Pus de 3,0	0	0	0	6

V/B : valeur du rapport vert sur bleu.
N : nombre de sujets normaux.
FE : nombre de femmes enceintes.
PP : nombre de femmes ayant accouché.
K : nombre de cancéreux.

Chapitre II

L'EXISTENCE DE PORPHYRINES DANS LES URINES DE CANCÉREUX

Les porphyrines urinaires peuvent être mises en évidence de très nombreuses manières. Presque tous les procédés sont d'ailleurs des variantes des trois procédés fondamentaux : extraction de l'urine par l'éther (oxyde d'éthyle), l'adsorption sur du talc (DERRIEN) enfin l'adsorption sur un précipité. Nous avons utilisé la méthode clinique de PORTES-LACROIX-AMSALLEM, variante de l'adsorption sur un précipité. H. GUILLEMARD a montré en effet, que si l'on ajoutait à de l'urine de l'acide silico-tungstique, il se produisait un abondant précipité. Cet acide précipitant les alcaloïdes, GUILLEMARD nomma « bases alcaloïdiques » les composants urinaires entraînés par l'acide silico-tungstique. Le mérite de PORTES, LACROIX et d'AMSALLEM est d'avoir montré que les porphyrines sont entraînées : on peut donc les extraire facilement. Nous avons été attiré par la simplicité de la méthode qui permet d'étudier en peu de temps un grand nombre d'urines et par sa sensibilité très suffisante, puisque AMSALLEM, dans sa Thèse de Pharmacie, déclare pouvoir déceler 40 gammas de porphyrines par litre d'urine en partant d'un échantillon de 100 cm^3. Nous avons préféré utiliser 200 cm^3 d'urine, en espérant ainsi une sensibilité supérieure.

Les urines sont recueillies le matin comme pour l'étude précédente. On ne les filtre pas, le dépôt que l'on rencontre parfois pouvant très bien avoir adsorbé une certaine quantité de porphyrine. On ajoute 2 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré puis de l'acide silico-tungstique en solution à 5 %. Il faut en moyenne 10 cm^3 de réactif, pratiquement on en rajoute jusqu'à cessation de la précipitation. On filtre, on lave rapidement à l'eau distillée, puis on redissout le précipité dans 4 cm^3 de pyridine. Le liquide fortement coloré en brun-rouge est recueilli dans un tube à essai ; on verse par dessus avec précaution 2 cm^3 d'éther sulfurique (oxyde d'éthyle), on laisse reposer 30 minutes puis on expose à la lampe à vapeur de mercure. Il faut prendre là une précaution non signalée par AMSALLEM, précaution qui semble superflue mais qui en réalité rend de grands services. Les urines étant récoltées par 12 comme plus haut et

pour les mêmes raisons de dimension des récipients, on effectue les 12 précipitations à la fois et on expose les 12 tubes à la fois aux ultra-violets ; faute de quoi on apprécie très mal la fluorescence des porphyrines passées dans l'éther. Chez les sujets normaux, en effet, l'éther présente une fluorescence blanc-sale, blanc-bleuté. Les porphyrines se manifestent par leur fluorescence rouge qui se superpose à la fluorescence normale pour en modifier la teinte : une teneur faible se marquera par une teinte jaune orangé, une teneur plus forte par une teinte rose, enfin une porphyrinurie abondante par une fluorescence franchement rouge. Or en regardant les tubes les uns après les autres, on différencie très mal une teinte blanc-sale d'une teinte jaune-orangé, au lieu que si l'on examine les tubes ensemble, placés sur un porte-tube, les différences sont évidentes, « sautent aux yeux », pourrait-on dire. On notera + pour une teinte jaune-orangé, ++ pour un rose et +++ pour un rouge.

Nos analyses ont porté sur 83 cancéreux hospitalisés au Centre Anticancéreux. La réaction fut trouvée :

\+ dans 15 cas
++ dans 15 cas
+++ dans 8 cas

soit une porphyrinurie chez 38 malades, environ 45 % des cas étudiés.

Voici la répartition de la porphyrinurie en fonction du sexe, de la race, et du type de cancer. Nous ne nous occuperons pas de l'âge des malades, qui était très variable, entre 6 et 80 ans et s'échelonnant sur un trop large éventail pour pouvoir faire l'objet d'une statistique simple et démonstrative.

	Nombre total	Porphyrinurie
Hommes	44	22
Femmes	39	16
Européens	22	7
Kabyles	9	5
Arabes	52	26

	Nombre total	Porphyrinurie
Sein	14	6
Larynx	8	6
Cavum et Nez	4	2
Peau	31	12
Ostéosarcomes	3	1
Utérus	9	2
Estomac	2	2
Langue	5	2
Amygdale	3	2
Péritoine	1	1

Cerveau	1	0
Parotide	1	1
Lymphosarcome	1	1

Il semble, à la lecture de ces tableaux, que ni le sexe ni le type de cancer n'agisse de manière bien nette sur la fréquence de la porphyrinurie. Il en est de même pour le traitement suivi : presque tous ces malades ont été traités par la chirurgie, les rayons X, le radium et plus généralement par l'association de ces thérapeutiques. Il serait intéressant de savoir si la fréquence de la porphyrinurie est aussi importante chez les malades non traités. Malheureusement, le nombre de cas (cinq) n'a pu nous être d'aucune utilité.

Quoique d'après les Traités classiques de Chimie biologique, l'individu n'excrète que des traces infimes de porphyrine bien inférieures à ce que la méthode de Portes-Lacroix-Amsallem peut mettre en évidence, nous avons pratiqué la réaction chez 71 sujets sains (étudiants en médecine, infirmiers, etc.) ou hospitalisés pour des affections de l'œil. A notre grande surprise, et bien qu'Ansallem eût confirmé les données classiques, nous avons trouvé la réaction :

\+ dans 6 cas
++ dans 2 cas.

soit environ 11 %.

La méthode que nous avons employée, qui fait appel à la fluorescence de la porphyrine, ne peut déceler les leuco-dérivés. Or on sait, depuis les travaux de Watson et de ses collaborateurs, que près de la moitié de ces pigments sont excrétés sous forme de dérivés non fluorescents. Nous avons tout de même essayé de les mettre en évidence. A cet effet, nous avons abandonné à l'air des urines où la réaction de Portes-Lacroix-Amsallem avait été négative. Au bout de 24 heures, nous pratiquions la réaction qui dans quelques cas devenait nettement positive. Nous avions ainsi laissé s'oxyder spontanément par l'air les leuco-dérivés. Mais là non plus, nous ne pouvons tirer aucune conclusion, l'expérience n'ayant été faite qu'un trop petit nombre de fois. Il semble cependant que les porphyrinuries du cancéreux soient plus fréquentes que ce que nous disions plus haut.

Cependant, nous ne pouvons admettre la constance des porphyrines urinaires chez nos malades. Si donc, comme cela nous paraît extrêmement probable, le cancer agit sur le métabolisme des pigments tétrapyrroliques, il ne le fait qu'indirectement, par l'intermédiaire du foie. On sait, en effet, la grande fréquence des atteintes hépatiques en A.F.N. Les parasitoses y sont extrêmement répandues et cela seul suffirait à expliquer une bonne part de cette pathologie hépatique. Or la participation du foie dans la physiologie du noyau porphine semble indubitable. Pi Suner (cité par H. Hernando) a observé qu'un extrait de foie bien lavé était capable de détruire l'hématoporphyrine si l'on conservait le mélange pendant 24

à 36 heures à l'étuve. Il a pu démontrer en outre que si un chien normal détruit l'hématoporphyrine qui lui est injectée, par contre, le chien chez lequel on a produit des lésions hépatiques par administration de phosphore, élimine une grande partie de la porphyrine sans la moindre modification. On observe d'ailleurs de la porphyrinurie dans diverses maladies du foie : cancer du foie (H. VAN DEN BERG, A. VANOTTI), ictère catarrhal, altérations hépatiques de la grossesse (CARRIE et HEROLD), etc.

D'autre part, presque tous les indigènes algériens sont carencés. On sait la grande fréquence dans nos pays de l'ostéomalacie, curiosité de chercheur en France métropolitaine, fléau social en Algérie, ou plus exactement dans certaines régions privilégiées, soit qu'il y ait là une influence de l'habitus, soit qu'il s'agisse de modifications dans la composition chimique des terrains et, partant, de l'eau des sources. Or de nombreux faits démontrent les rapports de la porphyrine avec le métabolisme du calcium. Dans la coquille des œufs des oiseaux, dans les valves des Lamellibranches se trouvent de grandes quantités de porphyrine. Chez le Cheval, on sait la grande fréquence des calculs des glandes salivaires : ces calculs sont magnifiquement fluorescents en ultra-violet. LIGNAC a pu éviter, avec le chlorure de calcium, la mort de souris exposées à la lumière, après injection d'hématoporphyrine. On sait en effet, d'après les travaux de SHEMINE et RITTENBERG, FISHER et FINK, que le noyau porphyrine est synthétisé dans l'organisme à partir de la glycine et qu'un déséquilibre des acides aminés modifie l'excrétion des porphyrines chez le rat (ORTEN et KELLER).

Ces trois facteurs — hépatites, carences en calcium et en vitamines, alimentation déséquilibrée — semblent créer un état de moinde résistance de l'organisme qui peut être suffisant pour provoquer la porphyrinurie observée chez 11 % des sujets que nous avons examinés ; le cancer avec ses produits toxiques faisant passer cette proportion de 11 à 45 %. Ceci pourrait, nous semble-t-il, expliquer la non constance de la porphyrinurie chez le cancéreux, les facteurs prédisposants pouvant n'être pas suffisants. Cette hypothèse semblerait confirmée par la petite variation en fonction de la race. Il y aurait lieu, nous paraît-il, de reprendre ces recherches dans un pays d'habitus différent, en France par exemple. Il y aurait là une contribution à cette carcinidie nord-africaine dont J. MONTPELLIER et ses collaborateurs ont montré la réalité et défini les modalités.

Chapitre III

LA NATURE DES PORPHYRINES URINAIRES DU CANCÉREUX

Les porphyrines étant ainsi mises en évidence dans les urines de cancéreux, il restait à déterminer leur structure chimique. Pour cela, il fallait d'abord isoler le pigment de l'urine, puis, par chromatographie, séparer les unes des autres les différentes porphyrines, enfin caractériser ces porphyrines ainsi séparées.

Pour le premier temps — extraction du pigment de l'urine — nous avions tout d'abord songé à l'adsorption sur du talc : ce procédé donne effectivement d'excellents résultats. Cependant nous sommes revenu à la méthode de PORTES-LACROIX-AMSALLEM, pour sa belle simplicité. Nous nous sommes adressé à trois malades dont nous connaissions l'abondante porphyrinurie. Nous avons récolté les urines de 24 heures et après acidification par de l'acide chlorhydrique, nous avons précipité les bases alcaloïdiques comme indiqué par GUILLEMARD. Chaque précipité fut alors divisé en deux portions approximativement égales. La première fut dissoute dans de la pyridine et la porphyrine extraite par de l'éther, comme pour la recherche de la porphyrinurie. La seconde partie fut séchée à l'air, à la température du laboratoire et conservée pour une deuxième méthode d'extraction dont nous parlerons plus loin. L'urine débarrassée des bases alcaloïdiques fut mise en contact avec du talc pendant 24 heures.

La pyridine ayant dissous le précipité est mise en contact avec de l'éther renouvelé à plusieurs reprises ; les quantités d'éther sont réunies et évaporées sous vide à la température du laboratoire. Il reste dans le ballon les porphyrines cristallisées et un pigment bien visible à la chromatographie. On sait que les porphyrines sont très fortement adsorbées par tous les corps constituant les colonnes de chromatographie et qu'il est à peu près impossible de les éluer : la chromatographie des porphyrines brutes est à peu près irréalisable. On est donc obligé de préparer des esters méthyliques, qui peuvent être élués par de nombreux solvants : chloroforme, ligroïne, éther de pétrole, etc. La préparation de ces esters est extrêmement facile, il suffit de faire agir sur les porphyrines brutes de l'alcool méthylique saturé d'acide chlorhydrique gazeux. L'expérience

nous a d'ailleurs montré que, s'il est important d'utiliser un méthanol sinon absolu, du moins contenant le moins d'eau possible, il est par contre tout à fait superflu d'avoir une solution saturée. Le réactif se prépare sans difficulté ; un flacon laveur « Fisher » est rempli de méthanol et plongé dans un récipient plein de glace. L'acide chlorhydrique est obtenu par chauffage d'acide concentré. Le gaz se dégage et passe dans un tube plein de chlorure de calcium desséché au four, enfin on le fait barboter dans le méthanol refroidi à 0°C. La dissolution est immédiate. On chauffe doucement l'acide concentré pour avoir un dégagement régulier. Le méthanol chlorhydrique est conservé dans un flacon bouché à l'émeri.

On conseille classiquement de faire agir le méthanol chlorhydrique sur la porphyrine à la température de 0°C. Cette précaution aussi nous semble superflue : nous nous sommes contenté de verser le réactif dans le ballon où nous avions préalablement cristallisé les porphyrines et de laisser agir 24 heures à la température du laboratoire. Nous n'avons jamais eu le moindre incident. Par contre l'eau a une influence néfaste : si le méthanol ainsi préparé élue très aisément les porphyrines adsorbées sur du talc desséché, il n'a pratiquement aucune action dans le cas de talc humide.

Au bout de 24 heures de contact, on fait passer les esters méthyliques des porphyrines dans du chloroforme. Pour cela, on ajoute à la solution une quantité à peu près égale de chloroforme, puis de l'eau. La couche inférieure est le chloroforme fortement coloré en rouge par les porphyrines. On jette la couche supérieure, et on lave le chloroforme à l'eau plusieurs fois, on cristallise les porphyrines sous vide et au bain-marie à 50°C. Enfin on les dissout dans du benzène pour la chromatographie. Dans nos premières expériences, nous n'avions pas pratiqué cette seconde cristallisation, la solution chloroformique servait directement à la chromatographie.

La chromatographie est conduite selon la méthode de Nicolas. Un tube de verre de 15 mm de diamètre est fermé à son extrémité inférieure par un bouchon de liège. On tasse par dessus une bourre de coton de verre et on remplit à moitié le tube de benzène (*Rhône-Poulenc*). On verse de la magnésie hydratée (*Union pharmaceutique*) par petites quantités en agitant chaque fois au moyen d'un agitateur de verre pour former une boue bien homogène. On laisse déposer : la colonne de magnésie doit avoir environ 10 cm de haut. On place une seconde bourre de coton de verre à quelques mm. au-dessus de la magnésie, ceci afin de pouvoir verser les différents liquides sans remuer la partie supérieure. On ôte alors le bouchon pour laisser s'écouler le benzène, et on verse 2 cm^3 de la solution de porphyrine dans le benzène. Toute la chromatographie se faisant près de la lampe à vapeur de mercure, on voit la porphyrine adsorbée par le premier demi-millimètre de magnésie ; on ajoute encore un peu de benzène pour rincer le tube, on laisse écouler et on verse différents éluants.

Le benzène pur ne modifie en rien l'aspect de la colonne ; par contre

du benzène contenant 2 % de méthanol produit l'aspect représenté figure 4 : une large bande fortement fluorescente en rouge (2) descend lentement tandis qu'à la partie supérieure reste une bande fluorescente en jaune-sale, (1) due à un pigment qui n'est certainement pas une porphyrine mais qui doit être responsable de la fluorescence de l'éther dans la réaction de Portes-Lacroix-Amsallem chez les sujets normaux, fluorescence signalée au chapitre précédent. Ce pigment ne peut être élué que par du benzène contenant au moins 10 % de méthanol.

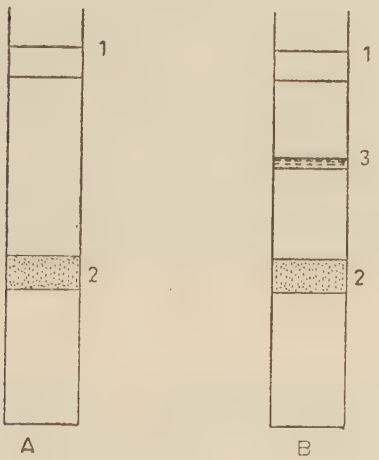


Fig. 4

Dans deux cas sur trois, la bande des porphyrines était unique, dans un cas elle était suivie par une seconde bande fluorescente en rouge (3). Il y avait donc au moins deux porphyrines, mais cette deuxième bande était si étroite que nous n'avons pu cristalliser le pigment, probablement une coproporphyrine.

Les porphyrines sont éluées par le benzène à 2 % de méthanol et recueillies. On évapore sous vide cette solution, on reprend par du benzène et on refait une chromatographie en suivant une technique semblable. Dans aucun cas il ne nous a été possible de scinder la bande fluorescente. Il s'agissait donc d'une seule porphyrine, de l'uroporphyrine III ainsi que nous le montrerons plus loin. Nous avions bien entendu vérifié que notre technique n'était pas en cause. A cet effet nous avions mélangé à cette uroporphyrine de la protoporphyrine préparée selon la méthode de Nencki. (En réalité extraite de l'*Hémédonine* par adsorption sur du talc puis élution par le méthanol chlorhydrique). La séparation de ces deux porphyrines était immédiate par le benzène contenant 2 % de méthanol.

La porphyrine étant ainsi purifiée par deux chromatographies successives, on la cristallise sous vide, on la redissout dans du benzène puis on verse 1 cm^3 de cette solution sur une lame porte-objet et on laisse évaporer à l'air. La porphyrine cristallise et un examen au microscope montre les magnifiques cristaux dont nous donnons deux microphotographies, (fig. 5 et 6) cristaux qui sont absolument caractéristiques de l'uroporphyrine III. Nous n'avons pu, faute du matériel nécessaire, étudier le point de fusion du pigment.

Nous indiquons cette méthode de chromatographie sur colonne à la magnésie et au benzène comme étant la plus commode et donnant des résultats excellents. Nous avions, au début, utilisé des colonnes à la magnésie mais préparées au chloroforme avec élution par mélange de chloroforme et méthanol comme indiqué par Nicholas. On gagne ainsi une cristallisation mais il y a un gros inconvénient ; le chloroforme étant très instable, le produit du commerce contient environ 5 % d'alcool. Si nous voulons faire une élution au moyen de chloroforme contenant, selon le même auteur, entre 0,5 et 2 % de méthanol, il nous faudra débarrasser notre chloroforme de toute trace d'éthanol, d'où manipulation longue quoique simple. Mais alors le solvant redevient instable : un chloroforme que nous avions ainsi préparé présentait au bout de 15 jours de conservation à l'abri de l'air et de la lumière une très désagréable odeur acide. Nous nous sommes cependant astreint à faire des chromatographies au chloroforme ; nous n'avons trouvé aucune différence avec les résultats exposés plus haut.

Les précipités que nous avions desséchés ont été mis en contact de méthanol chlorhydrique durant 24 heures. Comme plus haut, on fait passer les porphyrines dans du chloroforme et on fait les mêmes chromatographies. Les résultats furent un peu différents. Si l'on retrouve en effet la même porphyrine que précédemment, deux porphyrines dans un cas, on est par contre très gêné par l'existence de plusieurs pigments non porphyriniques, en particulier par un pigment rouge non fluorescent. La première méthode est donc à recommander.

Enfin le talc qui était resté en contact de l'urine est séché à la température du laboratoire, et traité par le méthanol chlorhydrique bien que ne présentant aucune fluorescence. Il ne nous a pas été possible d'extraire la moindre trace de porphyrine. Ceci confirme l'excellence de la méthode de Portes-Lacroix-Amsallem qui semble permettre l'isolement de toutes les porphyrines contenues dans une urine.

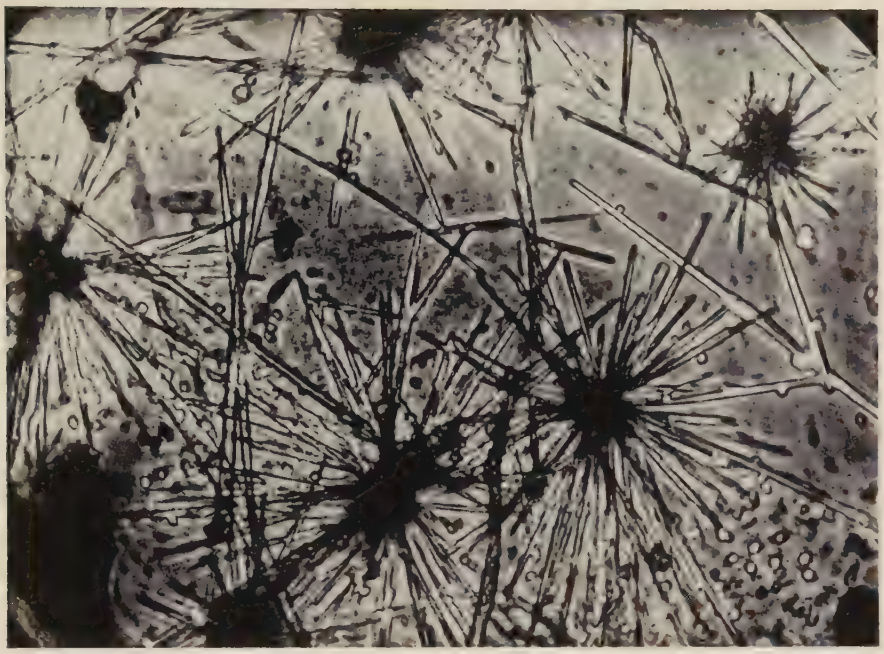


Fig. 5

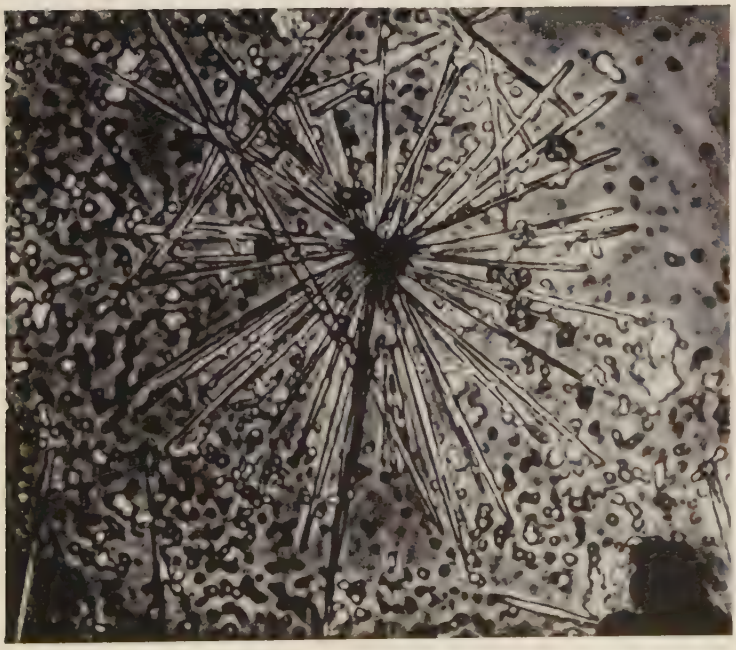


Fig. 6

CONCLUSIONS

Il résulte de nos recherches qu'il existe une porphyrinurie dans environ 45 % des cas de cancer. Nous avons successivement étudié :

1° *La fluorescence des urines : cette fluorescence étant due à un nombre considérable de pigments, les porphyrines ne se trouvent pas en quantité suffisante pour que l'on puisse les détecter par cette méthode.*

2° *Par la méthode de PORTES-LACROIX-AMSALLEM, nous avons trouvé une nette porphyrinurie chez 38 cancéreux sur les 83 que nous avions examinés. Cette porphyrinurie ne semble en rapport ni avec le sexe du malade ni avec le type du cancer mais peut-être les naturels du pays se comportent-ils différemment des Européens. D'autre part, cette porphyrinurie n'étant pas constante, il semble qu'il faille faire intervenir une influence du terrain. Peut-être la très grande fréquence des parasitoses et des maladies du foie en Afrique du Nord est-elle à l'origine de ce fait, dont l'existence de porphyrinurie chez des sujets sains pourrait être le témoin. Il serait donc utile que ces recherches soient reprises sur des sujets habitant d'autres pays.*

3° *Enfin, nous avons montré par chromatographie, que cette porphyrine urinaire est presque entièrement constituée par de l'uroporphyrine du type III et peut-être y a-t-il une trace de coproporphyrine.*

Vu le Président,
signé PORTES

Vu le Doyen,
signé : SARROUY

Vu et permis d'imprimer

Alger, le 2 juillet 1952

Le Recteur,
signé : GAU

BIBLIOGRAPHIE

Etude générale des porphyrines

V. Grignard, G. Dupont et R. Locquin. — Traité de Chimie Organique (Masson).

M. Polonovski. — Eléments de Biochimie Médicale (Masson).

M. Polonovski, A. Lespagnol. — Chimie Organique Biologique (Masson).

M. Florkin. — Biochimie Générale (Desoer et Masson).

M. Florkin. — Biochimie Humaine (Desoer et Maloine).

E. Lederer. — Biochemistry of the natural pigments. *Ann. Rev. of Biochem.*, 1948.

R. Lemberg et J. W. Legge. — Pyrrole pigments. *Ann. Rev. Biochem.*, 1950.

En rapport avec cette Thèse

P. Fallot et J. Canivet. — *Rec. Trav. Institut Nation. Hygiène*, IV, 1.

R. Tixier. — *Ann. institut d'Océanographie, 22*, 343.

J. Kölbl. — *Klinische Medezin*, déc. 1949.

A. Comfort. — *Science*, sept. 1950.

R. Tixier. — *Bull. Soc. Chimie Biologique*, 1946, 28, 394.

R. Tixier. — *Thèse de Pharmacie* (Masson).

J. Timon-David. — *Année Biologique*, sept.-oct. 1947.

T. C. Shu et coll. — *Journal of Biol. Chem.*, 1951, 190, n° 2.

C. Brachvogel. — *Z. Ges. Inn. Med.*, 1950, 5, n° 9 et 10.

J. Brugsch et coll. — *Z. Ges. Inn. Med. Grenzgeb. Dtsch.*, 1949, 4, 17, 18.

G. Rimington et S. L. Stevenson. — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1950, 47, n° 2.

S. Aronoff. — *Chem. Rev.*, 1950, 47, n° 2.

S. Schwartz et coll. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1951, 37, n° 6.

J. Lucas et Orten. — *J. Biol. Chem.*, 1951, 191, n° 1.

C. J. Watson et coll. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1951, 37, n° 6.

M. Pozzo di Borgo. — *Thèse de Pharmacie*, Alger 1928.

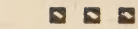
E. Derrien. — *C. R. Soc. Biol.*, XCI, page 637.

H. van den Berg. — *The Lancet*, CCXIV, n° 5450.

H. Amsallem. — *Thèse de Pharmacie*, Alger 1949.

R. Boulin. — *Presse Médicale*, 1937, n° 98.

A. Courcoux et coll. — *Presse Médicale,* 1929, n° 99.
F. Portes. — *Soc. Histoire Naturelle,* A.F.N. 17 janv. 1932.
F. Portes. — Communications personnelles.
A. Gauthier. — Communications personnelles.
P. Carricaburu et C. Chechan. — *Bulletin algérien de Carcinologie,* 1952.
P. Carricaburu. — *Bulletin algérien de Carcinologie,* 1952 (trois communications).
H. M. Rabinowitz. — *Cancer Research,* nov. 1949.
Greenstein. — *Research conf. on Cancer,* 192, 222, 1944.
Figge. — *Research Conf. on Cancer,* 117, 228, 1944.
T. Hernando. — *Biologie Médicale,* XXVIII, n° 6.
E. Derrien et C. Benoit. — *Archives de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier,* 1929, VIII, page 458.
R. E. H. Nicholas. — *The Biochem. J.,* 1951, 48, n° 3.
R. E. H. Nicholas et C. Rimington. — *The Biochem. J.,* 1951, 48, n° 3.
I. T. Oliver et W. H. Rawlinson. — *The Biochem. J.,* 1951, 49, n° 2.



IMPRIMERIE DE CHAMPAGNE - LANGRES (HAUTE-MARNE)
N° d'ordre 0.188. — Octobre 1957. — Dépôt légal 4e trimestre 1957